

**2'-(R)-SUBSTITUTED-2'-DEOXYNEPLANOCIN A DERIVATIVE****Patent number:** JP57102889**Also published as:****Publication date:** 1982-06-26 US 4816575 (A1)**Inventor:** FUKUKAWA SEISHI; UEDA TOORU; HIRANO TAKAO;  
TSUJINO MASATOSHI**Applicant:** TOYO JOZO KK**Classification:****- International:** A61K31/52; C07D473/34**- european:****Application number:** JP19800178825 19801219**Priority number(s):** JP19800178825 19801219[Report a data error here](#)**Abstract of JP57102889**

**NEW MATERIAL:** A compound of formula I (R<sub>1</sub> is H or benzoyl; R<sub>2</sub> is H, OH, acetoxy, acetylthio, halogen, amino or azido; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are H or acetyl) and an acid addition salt thereof. **USE:** A carcinostatic agent having the growth inhibitory action on L5178Y cells. **PROCESS:** The OH groups at the 3'-and the 5'-positions in a compound of formula II are protected by 1,1,3,3-tetraisopropylsiloxa-1,3-diyl group, and the OH group at the 2'-position is then trifluoromethanesulfonylated to give a compound of formula III [R<sub>5</sub> is group of formula IV (i-Pro is isopropyl)]. The resultant compound of formula III is then reacted with an alkali metallic salt of acetic acid to afford a compound of formula V (Ac is acetyl). The protecting group in the resultant compound of formula V is then removed to afford the compound of formula I (R<sub>1</sub> is H or benzoyl; R<sub>2</sub> is acetoxy, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are H).

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑰ 公開特許公報 (A)

① 特許出願公開  
 昭57—102889

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 473/34  
 // A 61 K 31/52

識別記号  
 ADU

府内整理番号  
 6736—4C

④ 公開 昭和57年(1982)6月26日

発明の数 1  
 審査請求 未請求

(全 18 頁)

⑤ 2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシン  
 A誘導体

36番地

② 特願 昭55—178825  
 ② 出願 昭55(1980)12月19日

⑦ 発明者 平野孝夫

静岡県田方郡大仁町三福314

⑦ 発明者 福川清史  
 札幌市東区北14条東8丁目284  
 番地

⑦ 発明者 辻野正俊

静岡県田方郡大仁町三福696

⑦ 発明者 上田亨  
 札幌市中央区宮の森3条10丁目

⑦ 出願人 東洋醸造株式会社

静岡県田方郡大仁町三福632の  
 1

⑧ 代理人 弁理士 三宅正夫 外1名

明細書

1. 発明の名称

2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシン  
 A誘導体

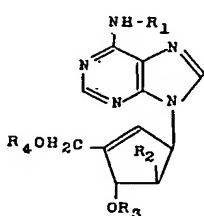
の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) R<sub>1</sub> が水素原子、R<sub>2</sub> が水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が水素原子である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

(4) 2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-クロロ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-ブロモ-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシン A、2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネプラノシン A または 2'-(R)-アジド-2'-デオキシネプラノシン A である特許請求の範囲第(3)項記載の化合物。

(5) R<sub>1</sub> が水素原子、R<sub>2</sub> が水素原子、アセトキシ基、アセチルチオ基またはハロゲン原子である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(6) 2'-(R)-クロロ-3',5'-O-ジアセチ



(式中、R<sub>1</sub> は水素原子またはベンゾイル基、R<sub>2</sub> は水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R<sub>3</sub> は水素原子またはアセチル基、R<sub>4</sub> は水素原子またはアセチル基を示す) で表わされる化合物。

(2) R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が水素原子である特許請求

ル' - 2' - デオキシヌクレオシン A である特許請求の範囲第(5)項記載の化合物。

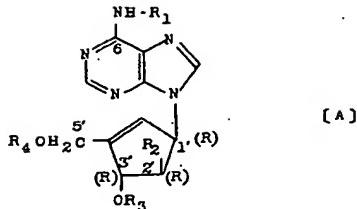
(7) R<sub>1</sub> がベンザイル基、R<sub>2</sub> が水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が水素原子である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(8) N<sup>6</sup>- ベンザイル - Z - デオキシヌクレオシン A、N<sup>6</sup>- ベンザイル - Z - (R) - アセトキシ - 2' - デオキシヌクレオシン A または N<sup>6</sup>- ベンザイル - 2' - (R) - ヨード - Z - デオキシヌクレオシン A である特許請求の範囲第(7)項記載の化合物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規な Z - (R) - 置換 - 2' - デオキシヌクレオシン A の誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、式

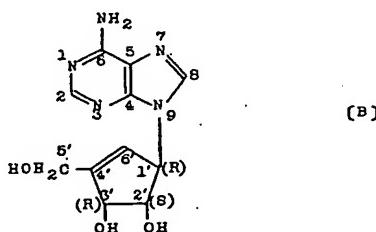
特開昭57-102689 (2)



(式中、R<sub>1</sub> は水素原子またはベンザイル基、R<sub>2</sub> は水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、R<sub>3</sub> は水素原子またはアセチル基、R<sub>4</sub> は水素原子またはアセチル基を示す) で表わされる化合物である。

ネプーノシン (Nepanocin) A (抗生物質 A 11079-B1b と呼称した) は、アンプラリエラ・スピーザーズ (Ampullariella sp.) A 11079 (FERM - P 4494) の产生する制癌作用および植物病原糸状菌生育阻害作用を有する抗生物質である (特開昭54-154792号)。本抗生物質の核構造分析の結果ならびに化学的にア

リストロマイシン (J. Chem. Soc. Chem. Comm., 852 ~ 853 (1967)、Chem. Pharm. Bull. 20 (5), 940 ~ 946 (1972)) に誘導されることから、シクロペンテン環をもつ核酸関連物質であつて、式



で示され (Current Chemotherapy and Infectious Disease, 1558 ~ 1559 (1980))、1' (R)、2' (S)、3' (R) の絶対配置をもつことが確認されている (Nucleic Acids Research, Symposium Series 168, 865 ~ 867 (1980))。

本発明の目的化合物 [A] は L 51784 蟻触に対して生育阻害作用を有し、制癌剤として有用

である。

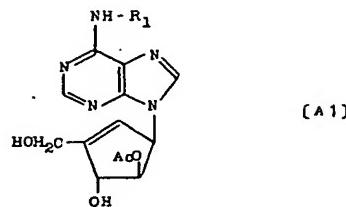
本目的化合物 [A] のうち、R<sub>1</sub> が水素原子である場合、即ちアデニン核の 6 位のアミノ基が置換されない場合には、直付加塩を形成し得る。従つて、このような直付加塩も本発明に包含される。上記の塩としては、楽理的に許容し得る非毒性塩であつて、例えば硫酸、塩酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、各種アミノ酸などの有機酸との塩が挙げられる。

本目的化合物 [A] は、2' 位の置換基 R<sub>2</sub> が (R) の絶対配置をもち、式 [B] で示されるネプーノシン A の 2' 位の水酸基とは反対のアラビノ型配位を示す。本目的化合物 [A] およびその生成中間体を命名する際しては、その置換基の位置は式 [B] で示される位置番号に従つて表示するものとする。

次に、本目的化合物 [A] の製造法について述べる。

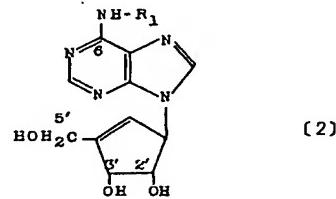
(1) R<sub>1</sub> が水素原子またはベンザイル基、R<sub>2</sub> が

アセトキシ基、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素原子である目的の化合物(A)、即ち式



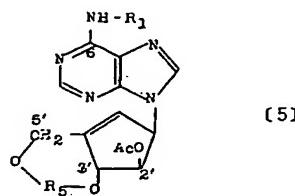
(R<sub>1</sub>は水素原子またはベンゾイル基、Acはアセチル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物(A1)は、式



(式中、R<sub>1</sub>は前記と同じ基を意味する)で表

(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>5</sub>は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物に酢酸アルカリ金属性を反応させて式

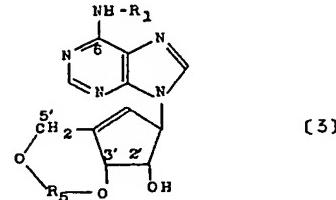


(式中、R<sub>1</sub>、AcおよびR<sub>5</sub>は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸騰テトラブチルアンモニウムで3'、5'-O-O-保護基を脱離することにより得られる。

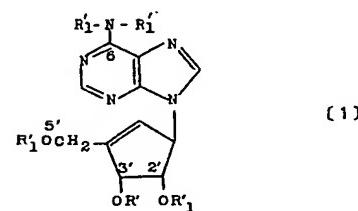
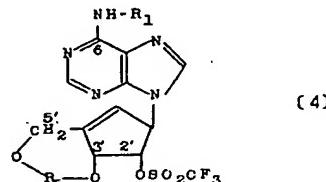
上記出発物質(2)のうち、R<sub>1</sub>がベンゾイル基である化合物、即ちN<sup>6</sup>-ベンゾイルヌクレオシンAは、ヌクレオシンAを第3級有機アミンの存在下でベンゾイル化剤でベンゾイル化し、得られた式

特開昭57-102889(3)

わされる化合物をその3'位および5'位の水酸基を1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサ-1,3-ジイル基で保護し、得られた式



(式中、R<sub>5</sub>は-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-O-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R<sub>1</sub>は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物をその2位の水酸基をトリフルオロメタンスルホニル化し、得られた式



(式中、R<sub>1</sub>はベンゾイル基を示す)で表わされる化合物を水酸化アルカリで処理することにより得られる。ベンゾイル化剤としては、通常塩化ベンゾイルが用いられる。ベンゾイル化は通常第3級有機アミン、例えばビリシン-N-メチルモルホリン、ジメチルアニリンなどの存在下で行われる。得られた化合物(1)を水酸化アルカリ浴液で処理することにより、N<sup>6</sup>の1つのベンゾイル基を除いて他のすべてのベンゾイル基が脱離される。

次に、化合物(2)の3'位および5'位の水酸基を保護するのであるが、1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサ-1,3-ジイル基で保護するのが最も好ましい。この保護基の導入方法

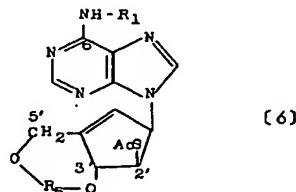
は J. Chem. Res., 1979, 24~25、同、1979, 181~197に記載されている。勿論、糖・核酸化学において使用される公知の保護基を用いてもよい。

このようにして得られた化合物〔3〕は、そのジシロキサジニル基が水に安定であるので、単離することが可能である。次に化合物〔3〕の2'位の水酸基をトリフルオロメタンスルホニル化するのであるが、このトリフルオロメタンスルホニル化は、通常有機溶媒中第3級有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの存在下トリフルオロメタンスルホニルハライド、例えばトリフルオロメタンスルホニルクロライドを反応させることにより行われる。上記反応の進行を促進するため4-ジメチルアミノピリジンを加えるのが好ましい。

次に得られた化合物〔4〕に酢酸アルカリ金属塩を反応させて化合物〔5〕を得るのであるが、通常有機溶媒、例えばヘキサメチルボスホルアミド中で行われる。酢酸アルカリ金属塩としては、

(式中、Acはアセチル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A2〕は、化合物〔4〕にチオ酢酸アルカリ金属塩を反応させて、式



(式中、R<sub>5</sub>は-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-O-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R<sub>1</sub>およびAcは前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸騰テトラブチルアンモニウムで3',5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記チオ酢酸アルカリ金属塩としては、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リチウムなどが挙げられる。上記の化合物〔4〕とチオ酢酸アルカリ金属塩との反応、ならびに得られた化合物〔6〕の3',5'-O-保護基の脱離化は

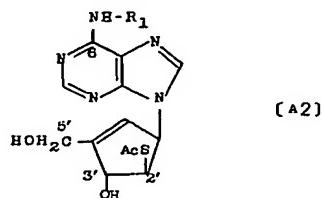
#### 特開昭57-102889(4)

酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウムなどが挙げられる。反応は通常室温で行われ、余程反応が遅くない限り加热する必要はない。

このようにして得られた化合物〔5〕をそのまま3',5'-O-保護基を脱離するのであるが、有機溶媒中、沸騰テトラブチルアンモニウムを作用させることにより容易に脱離され得る。有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられる。反応条件は室温で短時間で実施し得る。

このようにして得られた目的化合物〔A1〕は、後述のように分離、精製することができる。

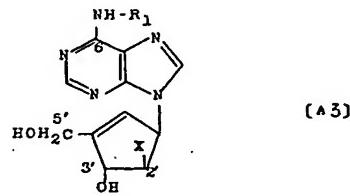
(2) R<sub>1</sub>が水素原子またはベンゾイル基、R<sub>2</sub>がアセチルチオ基、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



前項目)で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物〔A2〕は後述のように分離、精製することができる。

(3) R<sub>1</sub>が水素原子またはベンゾイル基、R<sub>2</sub>がハロゲン原子、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



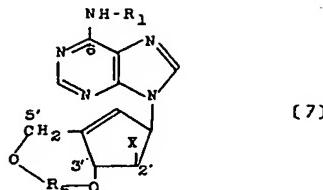
(式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはベンゾイル基、Xはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物の場合。

上記化合物〔A3〕は、化合物〔4〕に有機溶媒中、式

MIX

(式中、Xはハロゲン原子、Mは反応性アルカリ金属原子を示す)で表わされるハロゲン化アル

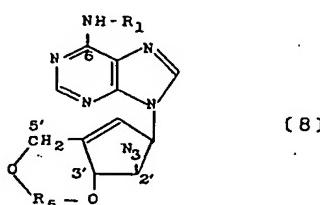
カリを反応させて式



(式中、R<sub>5</sub>は-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-O-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R<sub>1</sub>およびXは前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸化テトラプチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記のハロゲン化アルカリとしては、化合物〔4〕のZ-ハロゲン化を行うことのできる反応性を有するハロゲン化剤であつて、例えばLiF、LiClO<sub>4</sub>、LiBr、LiI、NaIなどが挙げられる。

上記ハロゲン化反応における有機溶媒としては、ベキサメチルホスホルアミドが好ましい。上記ハロゲン化反応は、通常室温で充分に進行するので、余程遅くない限り加熱する必要はない。



(式中、R<sub>5</sub>は-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-O-Si(i-Pro)<sub>2</sub>-基、i-Proはイソプロピル基を示し、R<sub>1</sub>は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで沸化テトラプチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

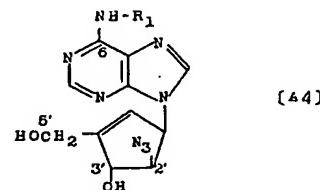
上記のアルカリ金属アジドとしては、リチウムアジド、カリウムアジド、ナトリウムアジドなどが挙げられる。上記アジド化反応における有機溶媒としては、ベキサメチルホスホルアミドが好ましい。上記アジド化反応は、通常室温で充分に進行するので、余程遅くない限り加熱する必要はない。

次に化合物〔8〕の3'、5'-O-保護基の脱離化は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

特開昭57-102889(5)

次に、化合物〔7〕の3'、5'-O-保護基の脱離化は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。得られた目的化合物〔A3〕は後述のように分離、精製することができる。

(4) R<sub>1</sub>が水素原子またはベンザイル基、R<sub>2</sub>がアミド基、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式

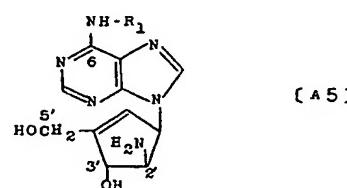


(式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはベンザイル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A4〕は、化合物〔4〕に有機溶媒中アルカリ金属アジドを反応させて式

得られた目的化合物〔A4〕は後述のように分離、精製することができる。

(5) R<sub>1</sub>が水素原子またはベンザイル基、R<sub>2</sub>がアミノ基、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



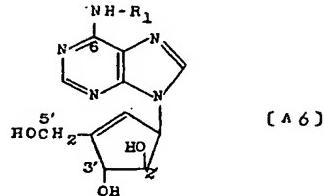
(式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはベンザイル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A5〕は、化合物〔A4〕を還元することにより得られる。

アミド基のアミノ基への還元は、通常ピリシン中酸化水素を通じることにより得られる。上記の還元反応は室温で充分に進行する。

得られた目的化合物〔A5〕は後述のように分離、精製することができる。

(6)  $R_1$  が水素原子またはベンゾイル基、 $R_2$  が水酸基、 $R_3$  および $R_4$  が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



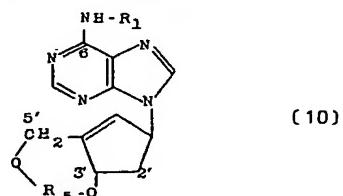
(式中、 $R_1$  は水素原子またはベンゾイル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A6〕は、化合物〔A1〕を脱アセチル化することにより得られる。

上記の脱アセチル化は、通常メタノール中アンモニアまたはアルカリ金属アルコラートで処理することにより得られる。

アルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムメチラートで処理した場合には、2'位のアセトキシ基が脱アセチル化されるだけでなく、 $N^6$ -ベンゾイル基も脱離される。

(式中、 $R_1$  は水素原子またはベンゾイル基、 $R_5$  は  $-Si(i-Pro)_2-O-Si(i-Pro)_2$  基、 $i-Pro$  はイソプロピル基を示す) で表わされる化合物を有機溶媒中水素化トリプチル銻で処理して式

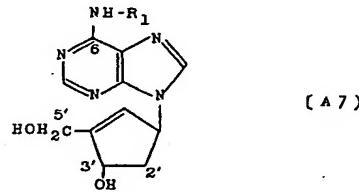


(式中、 $R_1$  および $R_5$  は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物を得、次いで沸化テトラメチルアンモニウムで3'、5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記の出発物質〔9〕は、化合物〔3〕を有機溶媒中  $N,N'$ -テオカルボニルジイミダジールを反応させることにより得られる。有機溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレンなどが挙げられる。上記反応は通常室温で十分に進行する。

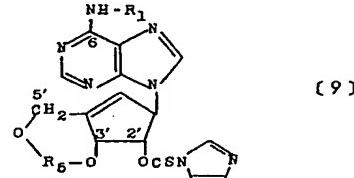
特開昭57-102889(6)  
得られた目的化合物〔A6〕は後述のように分離精製することができる。

(7)  $R_1$  が水素原子またはベンゾイル基、 $R_2$ 、 $R_3$  および $R_4$  が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



(式中、 $R_1$  は水素原子またはベンゾイル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A7〕は、化合物〔7〕または式

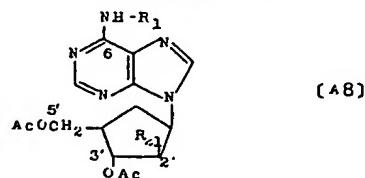


上記の化合物〔7〕または化合物〔9〕の水素化トリプチル銻との反応は、通常ベンゼン、トルエンなどの有機溶媒中加热下で行われる。上記の反応においてはアセビス-イソブチルニトリルを触媒として添加し、アルゴンの如き気流下で反応を進行させるのが好ましい。

上記反応によつて得られた中間体〔10〕は、次にその3、5'-O-保護基の脱離を行つのであるが、この脱離は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物〔A7〕は後述のように分離精製することができる。

(8)  $R_1$  が水素原子またはベンゾイル基、 $R_2$  がアセトキシ基またはハロゲン原子、 $R_3$  および $R_4$  がアセチル基である目的化合物〔A〕、即ち式



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはベンゾイル基、R<sub>21</sub>はアセトキシ基またはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物の場合。

上記の目的化合物(A8)は、化合物(A1)または化合物(A3)をアセチル化することにより得られる。

上記のアセチル化反応は、通常ビリジン中無水酢酸を反応させることにより行われる。上記の反応は室温で充分に進行する。

このようにして得られた目的化合物(A8)は後述のように分離、精製することができる。

上記の目的化合物(A)およびその中間体は、減圧濃縮、抽出、結晶化ならびにシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーにより分離、精製することができる。

また目的化合物(A)が塩基性物質である場合、例えば化合物(A5)は、成付加塩の形で分離し得る。その場合、適当な酸で中和し、その成付加塩を結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーにより分離、精製すればよい。

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	r/ml
H	H	H	H	4
H	Cl	H	H	20
H	Br	H	H	4
H	I	H	H	4
H	N <sub>3</sub>	H	H	100
H	NH <sub>2</sub>	H	H	4
H	Cl	Ac	Ac	100
COPh	I	H	H	100

次に実施例を挙げて本発明の目的化合物(A)の製造法について具体的に述べる。尚、実施例中で使用した薄層クロマトグラフィー(TLC)は特記しない限り次の担体および展開溶媒を用いた。

担体：シリカゲル(メルク社製、Art 5729)

展開溶媒：

- クロロホルム-メタノール(1:1)
- クロロホルム-メタノール(5:1)
- クロロホルム-メタノール(10:1)
- クロロホルム-メタノール(20:1)

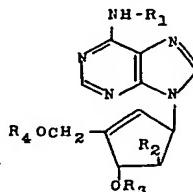
特開昭57-102889(7)

次に、本目的化合物(A)のL5178Y細胞に対する生育阻害作用について述べる。

### ① 試験方法

マウスリンパ腫由来の存培养養株L5178Y細胞約5×10<sup>4</sup>/mlの細胞液2.7mlにファイブシャー培地に牛血清を1.0%添加した培地に溶解した被検試料0.3mlを加え、37℃で22時間培養する。増殖の程度を培地中に添加してあるフェノール・レッドの色調の変化で観察し、対照の増殖より明らかに抑制が認められる薬剤の終濃度を細胞増殖最少阻止濃度として算定する。

### ② 試験結果(最少阻止濃度r/ml)



### 5. クロロホルム-メタノール(40:1)

### 6. ベンゼン-酢酸エチル(1:1)

#### 実施例 1

##### N<sup>6</sup>-ベンゾイルネオブランシンA

1) ネオブランシンA 2.63gを無水ビリジン5mlにとかし、これに冰冷、搅拌下に塩化ベンゾイル0.78mlの塩化メチレン溶液(5ml)を滴下した。徐々に室温にもどし8時間反応させたのち、氷水中にあけてクロロホルムで3回抽出した。抽出液を合せて水洗し、ワットマン1Pガラフ紙をとかした後減圧濃縮し、残留物をクロロホルムを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>, 2'-O, 3'-O, 5'-O-ベンタベンゾイルネオブランシンAの粉末を得た。収量5.87g。

NMR δ<sup>CDCl<sub>3</sub></sup>  
ppm

5.16(2H, J≈0, H-5'), 5.98  
(1H, q, H-2'), 6.06(1H, J≈  
0, H-1'), 6.31(1H, J≈0, H-  
6'), 6.50(1H, d, H-3'), 7.2~

8.1 (25H, m., フェニルプロトン)、  
8.15 (1H, s., H-2)、8.56 (1H,  
s., H-8)

2) 上記の方法で得たN<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>, 2'-O, 3'-O, 5'-O-ペンタベンゾイルネオプラノシンA 500mgをエタノール3mlおよびピリシン1.5mlにとかし、室温で2N-水酸化ナトリウム3mlおよびエタノール3mlの混合液を一度に加えて5分間かきませた。これにDowex 50 (ピリジニウムタイプ)を加えて中和後樹脂を沪別し、エタノール、次いでピリシンで洗滌した。沪液と洗滌液とを合せて減圧濃縮し、残留物にメタノールを加えると、N<sup>6</sup>-ベンゾイルネオプラノシンAが結晶として得られた。

収量 1.87g. 熔点 180~183°C.

NMR: δ<sub>ppm</sub>(DMSO-d<sub>6</sub>)

4.16 (2H, m., H-5')、4.36 (1H,  
q., H-2')、4.44 (1H, t., H-3')、  
4.94 (1H, t., 5'-OH, D<sub>2</sub>Oと交換)、  
5.02 (1Hd, OH, D<sub>2</sub>Oと交換)、5.21

特開昭57-102889(8)

(1Hd, OH, D<sub>2</sub>Oと交換)、5.50 (1H,  
m., H-1')、5.76 (1H, J≈0, H-  
6')、7.4~8.1 (5H, m., フェニルプロ  
トン)、8.40 (1H, s., H-2)、8.70  
(1H, s., H-8)、10.38 (1H,  
s., NH, D<sub>2</sub>Oと交換)

#### 実施例2

3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソブ  
ロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネオプラ  
ノシンA:

ネオプラノシンA, 23.6mgおよびイミダゾール  
3.00mgをジメチルホルムアミド3mlにとかし、  
これに1, 3-ジクロロ-1, 1, 3, 3-テト  
ライソブロピルジシロキサン35.0mgを加えて室  
温で40分間搅拌した。反応液に水2.0mlを加え  
て氷冷すると油状物が析出するので傾斜して油状  
物をクロロホルムにとかし水洗した。有機層をワ  
ットマン1P8沪紙をとおした後減圧濃縮する。  
残留物をクロロホルム-エタノール(30:1)  
を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフイーで

精製した。Rf<sub>3</sub> = 0.50付近のフラクションを集め  
減圧乾燥して3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-  
テトライソブロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)  
ネオプラノシンAを得る。収量 2.12g

熔点: 185~186°C

元素分析(C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub>Si<sub>12</sub>として)

C %	H %	N %
5.4.4.7	7.7.9	13.8.1
5.4.6.2	7.7.7	13.8.5

NMR: δ<sub>ppm</sub>(CDCl<sub>3</sub>)

1.1 (28H, イソブロピル)、3.59 (1H,  
d., OH-2', D<sub>2</sub>Oと交換)、4.32 (1H,  
Sextet, H-2', D<sub>2</sub>Oでd.d.)、4.52  
(2H, ややbr., H-5')、5.32 (1H,  
q., H-3')、5.50 (1H, ややbr., H-  
1')、5.60 (2H, ややbr., NH<sub>2</sub>-6', D<sub>2</sub>O  
と交換)、5.83 (1H, H-6')、7.76  
(1H, s., H-2)、8.36 (1H, s.,  
H-8)

MS: 505(M<sup>+</sup>), 462(M<sup>+</sup>-43), 136,

#### 1.3.5.

#### 実施例3

N<sup>6</sup>-ベンゾイル-3', 5'-O-(1, 1, 3,  
3-テトライソブロピルジシロキサン-1, 3-  
ジイル)ネオプラノシンA:

N<sup>6</sup>-ベンゾイルネオプラノシンA 9.26mgおよび  
イミダゾール7.55mgを乾燥ジメチルホルムアミ  
ド1.5mlにとかし、これに1, 3-ジクロロ-1,  
1, 3, 3-テトライソブロピルジシロキサン  
8.70mgを加え、室温で10分間搅拌した。氷冷  
下に水を加え、減圧濃縮後、残留物をクロロホル  
ムで抽出した。有機層を水洗し、ワットマン1P  
8沪紙をとおした後、溶媒を減圧下に留去する。  
残留物をクロロホルム-メタノール(30~20  
: 1)を用いてフロリジールカラムクロマトグラ  
フィーで精製した。収量 1.25g. (収率 8.2%)

NMR: δ<sub>ppm</sub>(CDCl<sub>3</sub>)

1.1 (28H, イソブロピル)、3.48 (1H,  
d., OH-2', D<sub>2</sub>Oと交換)、4.34 (1H,  
Sextet, H-2', D<sub>2</sub>Oでd.d.)、4.50 (2H,

やさ br., H - 5')、5.34(1H, d, H - 5')、5.55(1H, やさ br., H - 1')、  
5.82(1H, H - 6')、7.4 - 8.1(6H, フェニルプロトンおよびH - 2又はH - 8)、  
8.78(1H, s, H - 8又はH - 2)、8.96  
(1H, br., NH, D<sub>2</sub>Oと交換)

UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  282 nm

MS : 609(M<sup>+</sup>) 566(M<sup>+</sup>-43)

#### 実施例4

2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3',  
5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA  
3', 5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA 2.36 g を乾燥ビリジン 15 ml にとかし、  
4 - ジメチルアミノビリジン 570 mg、トリエチルアミン 0.65 ml を加え、氷冷下、かきませながらトリフルオロメタンスルホニルクロライド 0.5 ml を滴下した。徐々に室温にもどし 30 分間かきませた後水水に注ぎ、クロロホルムで数回抽出し

特開昭57-102889(9)

た。水洗後、有機層をワットマン 1 P S ハン紙をとおして減圧濃縮した。残留物をクロロホルム - エタノール(30:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。R<sub>f3</sub> = 0.16付近のフラクションを集めて減圧乾固し、アフ状の 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5'  
- 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンAを得た。収量 2.1 g (収率 70.5%)

NMR : δ ppm(CDCl<sub>3</sub>)

1.1(2.8H, イソプロピル)、4.51(2H,  
やさ br., H - 5')、5.38(1H, d,d,, H - 2')、5.58(3H, 6 - NH<sub>2</sub> および H - 3'  
D<sub>2</sub>O で d, H - 3')、5.69(1H, m,, H - 1')、5.84(1H, J ~ 0, H - 6')、7.73  
(1H, s,, H - 2)、8.32(1H, s,, H - 8)

UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  262 nm

MS : 594(M<sup>+</sup>-43), 495, 477, 367,  
253, 235, 135.

#### 実施例5

N<sup>6</sup>-ベンゾイル - 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA

B<sup>6</sup>-ベンゾイル - 3', 5' - 0 - (テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンA 5.2 mg をビリジン 1 ml にとかし、トリエチルアミン 0.04 ml、4 - ジメチルアミノビリジン 1.0 mg を加えて、氷冷下かきませながら塩化トリフルオロメタンスルホニル 0.01 ml を滴下した。徐々に室温にもどし、3時間かきませたのち氷水中に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、ワットマン 1 P S ハン紙をとおした後、減圧濃縮する。残留物をクロロホルム - メタノール(30:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N<sup>6</sup>-ベンゾイル - 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシンAを得た。収量 4.8 mg。

NMR : δ ppm(CDCl<sub>3</sub>)

1.1(2.8H, イソプロピル)、4.52(1H,  
d,d,, H - 2')、5.58(1H, d,, H - 3')、  
5.76(1H, やさ br., H - 1')、5.86(1  
H, H - 6')；7.4 - 8.1(6H, フェニルプ  
ロトンおよびH - 2又はH - 8)、8.75(1  
H, s,, H - 8又はH - 2)、9.00(1H,  
br., NH)

#### 実施例6

2' - (R) - アセトキシ - 2' - テオキシネプラ  
ノシンA

1) 2' - 0 - トリフルオロメタンスルホニル - 3',  
5' - 0 - (1, 1, 3, 3 - テトライソプロピ  
ルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ネプラノシ  
ンA 1.06 g をヘキサメチルホスホルアミド  
1.0 ml にとかし、これに酢酸ナトリウム 1.63  
mg を加え室温で 1.5 日間搅拌した。反応液を水  
水中にあけてクロロホルムで抽出し、有機層を  
水洗後、ワットマン 1 P S ハン紙をとおして減圧  
濃縮した。残留物をクロロホルム - エタノール

(30:1) を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。 $Rf_3 = 0.36$ 付近のフラクションを集めて減圧乾燥して $2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ホプロラノシンA$ を得た。収量 27.0 mg。

NMR :  $\delta$  ppm ( $CDCl_3$ )

1.1 (2H, イソプロピル)、1.61 (3H, s.,  $OOCCH_3$ )、4.45 (2H, やすbr., H-5')、5.32 (1H, t., H-3')、5.44 (1H, d.d., H-2')、5.6~6.0 (4H, NH<sub>2</sub> および H-6', H-1', D<sub>2</sub>O で2H)、7.69 (1H, s., H-2')、8.34 (1H, s., H-8)  
UV:  $\lambda_{max}^{MeOH}$  261 nm  
MS: 547 ( $M^+$ )、504 ( $M^+ - 43$ ) 352, 228, 136, 135.

2) 上記方法で得られた生成物 27.0 mg を無水テトラヒドロフラン 4 mL にとかし、室温でかきま

特開昭57-102889(10)

せながら沸化テトラブチルアンモニウム 14.0 mg を加えた。たちちに油状物が析出するが、さらに10分間攪拌を続けた。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して $2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネオラノシンA$ を得た。収量 12.0 mg (収率 8.0%)

融点: 195~197°C

元素分析 [ $C_{13}H_{15}O_4N_5$  として]

	C %	H %	N %
測定値	51.12	4.98	22.74
計算値	51.14	4.95	22.94

NMR:  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.52 (3H, s.,  $OOCCH_3$ )、4.17 (2H, やすbr., H-5')、4.82 (1H, やすbr., H-3' D<sub>2</sub>O で a)、4.97 (1H, t., OH-5', D<sub>2</sub>O と交換)、5.18 (1H, d.d., H-2')、5.55 (1H, d., OH-3' D<sub>2</sub>O と交換)、5.64 (1H, d.d., H-1')、5.80 (1H, d., H-6')、7.18 (2H, br., s., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O と交換)、7.82 (1H,

s., H-2')、8.11 (1H, s., H-8)  
UV:  $\lambda_{max}^{MeOH}$  262 nm.

MS: 306 ( $M^+ + 1$ )、305 ( $M^+$ )、304, 287, 262; 245, 136, 135.  
CD: [θ] = 11,900 (252 nm, H<sub>2</sub>O)

#### 実験例 7

$2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネオラノシンA$

$2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネオラノシンA$  (7a) 7.4 mg にメタノール性アンモニア (メタノール 5.0 mL, 0°C でアンモニアガスを飽和させた液) を加え、室温で3.5時間攪拌した。減圧下で濃縮乾涸し、残留物を含水エタノールから再結晶して $2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネオラノシンA$ を得た。収量 1.85 mg. (収率 9.2%)

融点: 231.9~240.5°C

元素分析 [ $C_{11}H_{13}O_3N_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として]

	C %	H %	N %
測定値	49.01	5.01	25.97

計算値 49.13 5.00 26.04

NMR:  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

4.14 (3H, m., H-5' および H-2')、4.56 (1H, t., H-3' D<sub>2</sub>O で a)、4.86 (1H, t., OH-5', D<sub>2</sub>O と交換)、5.18, 5.22 (各 1H, 各 d., OH-2' および OH-5', D<sub>2</sub>O と交換)、5.52 (1H, d.d., H-1')、5.72 (1H, J ≈ 0, H-6')、7.10 (2H, やすbr., s., NH<sub>2</sub>)、7.78 (1H, s., H-2')、8.12 (1H, s., H-8)  
UV:  $\lambda_{max}^{H_2O}$  262 nm

MS: 264 ( $M^+ + 1$ ) 263 ( $M^+$ )、245, 216, 186, 136, 135.

TLC:  $Rf_2 = 0.10$ 、 $Rf$  値: 0.46 (エタノール + ホウ酸塩の酢酸アンモニア水 (0.5 M) 5:2 シリカゲル板)

#### 実験例 8

$N^6$ -ベンゾイル- $2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネオラノシンA$

(1) 実験例 5 で得た  $N^6$ -ベンゾイル- $2'-トリフ$

ルオロメタンスルホニル - 3', 5'-O- (1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3-ジイル) ネプラノシン A 3.0 mg をヘキサメチルホスホルアミド 0.5 mL にとかし、これに酢酸ナトリウム 3.7 mg を加えて室温で 6.5 時間搅拌した。さらに酢酸ナトリウム 3 mg を追加して、12 時間反応させる。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗した。有機層を減圧濃縮し、残留物を分取し薄層クロマトグラフィーで分離、精製してベンゼン - 酢酸エチル (1 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC により  $Rf_6 = 0.21$  付近のバンドをかき取る。クロロホルム - メタノール (1 : 1) で抽出、減圧乾固して  $N^6$ -ベンゾイル - 2'-(R)-アセトキシ - 2'-デオキシ - 3', 5'-O- (1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3-ジイル) ネプラノシン A を得た。収量 1.0 mg。

NMR :  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.1 (28 H, イソプロピル)、1.60 (3 H, s., OOCCH<sub>3</sub>)、4.46 (2 H, やや br.,

特開昭57-102889 (11)

H - 5')、5.3 ~ 5.5 (2 H, m., H - 2'および H - 3')、5.87 (2 H, H - 6'および H - 1')、7.4 ~ 8.1 (6 H, フェニルプロトンおよび H - 2 または H - 8)、8.76 (1 H, s., H - 8 または H - 2)、9.04 (1 H, br., NH)

MS : 651 (M<sup>+</sup>)、608, 622, 591, 504, 369, 352, 105.

(2) 前記方法で得られた生成物 - 4.5 mg を無水テトラヒドロフラジ 1 mL にとかし、沸騰テトラブチルアンモニウム 2.1 mg を加えて、室温で 10 分間搅拌した。反応液を減圧濃縮後残留物をエタノールから再結晶して  $N^6$ -ベンゾイル - 2'-(R)-アセトキシ - 2'-デオキシネプラノシン A を得た。収量 1.5 mg。

融点 : 205 ~ 207 °C

NMR  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.52 (3 H, s., OOCCH<sub>3</sub>)、4.20 (2 H, m., H - 5')、4.88 (1 H, d.d., H - 3, D<sub>2</sub>O で d.)、5.03 (1 H, t., OH - 5').

D<sub>2</sub>O と交換)、5.26 (1 H, d.d., H - 2')、5.62 (1 H, d., OH - 3', D<sub>2</sub>O と交換)、5.87 (2 H, H - 6'および H - 1')、7.4 ~ 8.1 (5 H, m., フェニルプロトン)、8.22 (1 H, s., H - 2 または H - 8)；8.71 (1 H, s., H - 8 または H - 2)、11.13 (1 H, br., NH, D<sub>2</sub>O と交換)

MS : 409 (M<sup>+</sup>) 408, 349, 304, 228, 105

UV :  $\lambda_{max}^{MeOH}$  281 nm

元素分析 [ C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> · ½ H<sub>2</sub>O として ]

C %	H %	N %
57.55	4.78	16.70
計算値 57.41	4.82	16.74

#### 実施例 9

2'-(R)-ヒドロキシ - 2'-デオキシネプラノシン A

$N^6$ -ベンゾイル - 2'-(R)-アセトキシ - 2'-デオキシネプラノシン A 5 mg をメタノール 2 mL に溶解し、ナトリウムメトキシドのメタノール溶

液を加えて pH 1.0 に調節した。均一な溶液になつたので薄層クロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール 5 : 1) で原料の消失を確認した後 Dowex 5.0 (H<sup>+</sup>) で中和した。水洗後アンモニア水 - メタノールで溶出し、減圧濃縮し残留物をベンゼン - 酢酸エチル (1 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC により  $Rf_2 = 0.10$  のバンドをかき取る。クロロホルム - メタノール (1 : 1) で抽出、減圧乾固して 2'-(R)-ヒドロキシ - 2'-デオキシネプラノシン A を得た。

得られた 2'-(R)-ヒドロキシ - 2'-デオキシネプラノシン A は実施例 7 で得た化合物と機器分析の結果が完全に一致した。

#### 実施例 10

2'-(R)-アジド - 2'-デオキシネプラノシン A

1) 実施例 4 で得た 2'-O-トリフルオロメタンスルホニル - 3', 5'-O- (1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン - 1, 3-ジイル) ネプラノシン A 6.3.7 mg をヘキサメチル

ホスホルアミド 0.5 ml にとかし、これにアジ化リチウム 8.5 mol を加えて室温で 10 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗後減圧濃縮する。残留物をベンゼン-酢酸エチル(1:1)を用いるシリカゲル分取 TLC により  $Rf_6 = 0.10$  付近のバンドをかき取る。これをクロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾燥する。メタノールから再結晶して 2-(R)-アジド-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン Aを得た。収量 4.3 mol (収率 8.1%)。

融点: 189~191°C (白色針状結晶)

元素分析 [C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>N<sub>8</sub>Si<sub>12</sub>として]

	C %	H %	N %
測定値	5.18.1	7.19	2.09.5
計算値	5.20.4	7.22	2.11.1
NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ ppm			
	1.1 (2H, イソプロピル)、4.27 (1H, d.d., H-2')、4.44 (2H, s.)		

	C %	H %	N %
測定値	4.5.8.6	4.2.5	3.8.6.6
計算値	4.5.8.3	4.2.0	3.8.7.7
NMR : δ ppm (DMSO-d <sub>6</sub> )			
	4.15 (2H, やす br., H-5')、4.27 (1H, d.d., H-2')、4.81 (1H, t., H-3')、4.95 (1H, t., OH-5', D <sub>2</sub> Oと交換)、5.64 (1H, d.d., H-1')、5.75 (1H, d., OH-3', D <sub>2</sub> Oと交換)、5.77 (1H, J≈0, H-6')、7.21 (2H, br., s., NH <sub>2</sub> , D <sub>2</sub> Oと交換)、7.88 (1H, s., H-2)、8.15 (1H, s., H-8)		
UV : λ <sub>max</sub> <sup>H<sub>2</sub>O</sup> 262 nm.			
MS : 289 (M <sup>+</sup> +1) 288 (M <sup>+</sup> ) 246 (M <sup>+</sup> -42) 186, 136, 135.			
IR : νN <sub>3</sub> (KBr) 2115 cm <sup>-1</sup>			
CD : [θ] - 19,900 (253 nm, H <sub>2</sub> O)			

#### 実験例 1-1

2-(R)-クロロ-2'-デオキシネプラノシ

特開昭57-102889 (12)

B-5')、5.06 (1H, d., H-1')、5.84 (1H, J≈0, H-5')、7.64 (1H, s., H-2)、8.38 (1H, s., H-8)  
UV : λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> 262 nm.  
MS : 530 (M<sup>+</sup>)、488 (M<sup>+</sup>-42)、487 (M<sup>+</sup>-43)、432, 324.  
IR : νN<sub>3</sub> (KBr) 2110 cm<sup>-1</sup>.

2) 前記方法で得られた 2-(R)-アジド-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン A 250 mol を無水テトラヒドロフラン 5 ml にとかし、室温で攪拌しながら沸化テトラブチルアンモニウム 135 mol を加えて 5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して 2-(R)-アジド-2'-デオキシネプラノシン Aを得た。収量 110 mol (収率 8.2%)。

融点: 231~233°C (分解)

元素分析 [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>8</sub>として]

#### ン A

実験例 4 で得た 2'-トリフルオロメタシスルホニル-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン A 500 mol をヘキサメチルホスホルアミド 5 ml にとかし、これに塩化リチウム 4.3 mol を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗し、ワットマン 1 PS ハーフ紙をとおした後、減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-エタノール(15:1)を用いるシリカゲル分取 TLC により  $Rf_3 = 0.51$  付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾燥して 2-(R)-クロロ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシン Aを得る。これを無水テトラヒドロフランにとかし、室温で攪拌しながら沸化テトラブチルアンモニウムを加えてシリル保護基を除去した。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-メタノール(5:1)

を用いるシリカゲル分取TLCにより $Rf_2 = 0.14$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧濃縮する。残渣をエタノールから再結晶して2'-(R)-クロル-2'-デオキシネオラノシンAを得た。収量120mg。(收率55%)

融点: 233~235°C (分解)

元素分析( $C_{11}H_{12}O_2N_5Cl$ として)

C %	H %	N %	Cl %
測定値 46.88	4.32	24.79	12.51
計算値 46.90	4.29	24.86	12.59

NMR  $\delta$  ppm(DMSO-d<sub>6</sub>)

4.16 (2H, ややbr., H-5')、4.54  
(1H, d.d., H-2')、4.91 (1H, t.,  
H-3')、5.00 (1H, t., OH-5', D<sub>2</sub>Oと  
交換)、5.74 (1H, d.d., H-1')、5.85  
(1H, d., OH-3', D<sub>2</sub>Oと交換)、5.86  
(1H, s., J≈0, H-6')、7.21 (2H,  
br., s., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>Oと交換)、7.96 (1H,  
s., H-2)、8.14 (1H, s., H-8)

D<sub>2</sub>Oと交換)、6.0~6.1 (2H, H-1'および  
H-3')、6.13 (1H, J≈0, H-6')、  
7.78 (1H, s., H-2)、8.37 (1H,  
s., H-8)

UV:  $\lambda_{max}^{MeOH}$  262 nm.

MS: 368, 366 ( $M^+ + 1$ ) 367, 365  
(M<sup>+</sup>) 330, 288, 136, 135.

実施例13

2'-(R)-ブロモ-2'-デオキシネオラノシンA

1) 実施例4の方法で得られた2'-トリフルオロメタンスルホニル-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンA 500mgをヘキサメチルホスホルアミド5mlにとかし、これに臭化リチウム(市販の水和物を加熱して無水物とする)70mgを加えて室温で2.5時間搅拌した。

内容物を氷水中に注入り、析出した結晶を沪取り、水洗して真空乾燥した。シクロヘキサンから再結晶して2'-(R)-ブロム-2'-デオキ

特開昭57-102889(13)

UV:  $\lambda_{max}^{H_2O}$  262 nm

MS: 284, 282 ( $M^+ + 1$ ) 283, 281  
(M<sup>+</sup>) 136, 135

CD: [θ] -10.8.0.0 (252 nm, H<sub>2</sub>O)

実施例14

2'-(R)-クロロ-2'-デオキシ-3'-O-  
5'-O-ジアセチルネオラノシンA

2'-(R)-クロル-2'-デオキシネオラノシンA 30mgを無水ビリジン1mlにとかしこれに無水酢酸0.02mlを加え、室温で8時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールより再結晶して、2'-(R)-クロル-2'-デオキシ-3'-O-5'-O-ジアセチルネオラノシンAを得た。収量32mg。(收率82%)

融点: 179~181°C

TLC:  $Rf_2 = 0.64$

NMR  $\delta$  ppm(CDCl<sub>3</sub>)

2.14, 2.18 (各3H, 各s., OCOCH<sub>3</sub>X<sub>2</sub>),  
4.72 (1H, d.d., H-2')、4.78 (2H,  
s., H-5)、5.68 (2H, br., s., NH<sub>2</sub>,

シ-3', 5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンAを得た。収量440mg。

融点: 175~178°C

元素分析( $C_{23}H_{38}O_3N_5S_1_2Br$ として)

C %	H %	N %	Br %
測定値 48.56	6.77	12.27	14.13
計算値 48.58	6.74	12.32	14.05

NMR:  $\delta$  ppm(CDCl<sub>3</sub>)

1.1(28H, イソプロピル)、4.46 (2H,  
s., H-5')、4.59 (1H, d.d., H-2')、  
5.34 (1H, d., H-3')、5.56 (2H,  
br., s., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>Oと交換)、5.78 (1H,  
d.d., H-1')、5.90 (1H, J≈0,  
H-6')、7.69 (1H, s., H-2)、  
8.38 (1H, s., H-8)

UV:  $\lambda_{max}^{MeOH}$  262 nm

MS: 569, 567 (M<sup>+</sup>) 526, 524  
488, 444, 353, 311.

CD: [θ] -15.3.0.0 (252 nm, MeOH)

2) 上記生成物 200mg を無水テトラヒドロフラジン 5mLIC とかし、室温で攪拌しながら昇化テトラ-ロ-ブチルアンモニウム 100mg を加えて、5 分間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-メタノール (5:1) を用いるシリカゲル分取 TLC, より  $Rf_2 = 0.30$  付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1:1) で抽出し、減圧乾固した後、残渣をエタノールから再結晶した。収量 95mg (収率 83%)

融点: 224~226°C (分解)

元素分析 ( $C_{11}H_{12}O_2N_5Br$  として)

C %	H %	N %	Br %
測定値 40.57	3.63	21.26	24.24
計算値 40.50	3.71	21.47	24.50

NMR  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

4.17 (2H, シングル br., H - 5'), 4.60 (1H, d.d., H - 2'), 4.93~5.06 (2H, H - 5' および OH - 5', D<sub>2</sub>O で 1H), 5.70 (1H, d.d., H - 1'), 5.84 (1H,

特開昭57-102889 (14)

4.. OH - 3', D<sub>2</sub>O と交換)、5.86 (1H, J ≈ 0, H - 6')、7.20 (2H, br., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O と交換)、7.96 (1H, s., H - 2), 8.14 (1H, s., H - 8)

UV:  $\lambda_{max}^{H_2O}$  262 nm

MS: 327, 325 (M<sup>+</sup>) 246, 228, 136, 135

CD: [θ] - 13.000 (252 nm H<sub>2</sub>O)

#### 実施例 1-4

2-(R)-ヨード-2'-デオキシネオラノシン A

実施例 1-3において臭化リチウムの代りにヨウ化ナトリウムを用いて同様に反応させて 2-(R)-ヨード-2'-デオキシネオラノシン A を得た。

収量 380mg

融点: 212~215°C (分解)

元素分析 ( $C_{11}H_{12}O_2N_5I$  として)

C %	H %	N %	I %
測定値 35.45	3.28	19.13	33.02
計算値 35.40	3.24	18.77	34.01

NMR:  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

4.18 (2H, シングル br., H - 5'), 4.59 (1H, d.d., H - 2'), 4.97 (1H, t., OH-5', D<sub>2</sub>O と交換)、5.08 (1H, t., H - 3'), 5.59 (1H, d.d., H - 1'), 5.78 (1H, d., OH - 3', D<sub>2</sub>O と交換)、5.84 (1H, J ≈ 0, H - 6'), 7.19 (2H, br., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O と交換)、7.94 (1H, s., H - 2), 8.14 (1H, s., H - 8)

UV:  $\lambda_{max}^{H_2O}$  262 nm

MS: 374 (M<sup>+</sup>+1) 374 (M<sup>+</sup>), 246, 136, 135

CD: [θ] - 19.300 (252 nm H<sub>2</sub>O)

#### 実施例 1-5

N<sup>6</sup>-ペンザイル-2-(R)-ヨード-2'-デオキシネオラノシン A

1) 実施例 5 の方法で得られた化合物 (1-4)

50mg およびヨウ化リチウム 15mg をヘキサメチルホスホルアミド 1mL とかし、室温で 24 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにとかし、

水洗後有機層をワットマン 1 PS ハーフ紙をとかして減圧濃縮し、残留物を実施例 1-4 記載と同様にシリカゲル分取 TLC を行い N<sup>6</sup>-ペンザイル-2-(R)-ヨード-2'-デオキシ-3', 5'-O-(テライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル) ネオラノシン A (15 mg) を得た。収量 35mg.

NMR:  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)

1.1 (2.8H, イソプロピル)、4.51 (2H, シングル br., H - 5'), 4.70 (1H, d.d., H - 2'), 5.46 (1H, d., H - 3'), 5.78 (1H, d.d., H - 1'), 5.92 (1H, J ≈ 0, H - 6'), 7.4~8.1 (5H, m, フェニルプロトン)、7.88 (1H, s., H - 2 または H - 8)、8.83 (1H, s., H - 8 または H - 2)、8.98 (1H, br., NH, D<sub>2</sub>O と交換)

MS: 676 (M<sup>+</sup>-43) 477, 253, 240, 239, 238

2) 上記方法で得られた生成物は実施例 8 の 2 と

全く同様に処理して脱保護することにより  $N^6$ -ベンツイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネオラノシンAを得た。

**NMR δ ppm(DMSO-d<sub>6</sub>)**

4.21 (2H, やす br., H - 5')、4.66 (1H, d.d., H - 2')、5.02 (1H, t., OH - 5', D<sub>2</sub>Oと交換)、5.13 (1H, t., H - 3')、5.78 (1H, d.d., H - 1')、5.84 (1H, d., OH - 3', D<sub>2</sub>Oと交換)、5.90 (1H, J ≈ 0, H' - 6')、7.5~8.1 (5H, m., フエニルプロトン)、8.32 (1H, s., H - 2)、8.75 (1H, s., H - 8)、11.14 (1H, br., NH, D<sub>2</sub>Oと交換)

**実施例16****2'-デオキシネオラノシンA**

(1) 2'-(R)-プロモ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンA 500mg、水素化トリ-ロ-ブチルスズ0.35

特開昭57-102889(15)

およびアセビス-イソシアヌトリル(触媒量)を無水ベンゼン5mlにとかし、アルゴン気流中で3時間還元した。減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-エタノール(40:1)を用いてシリカゲル-カラムクロマトグラフィーで精製した。Rf<sub>3</sub> = 0.24付近のフラクションを集め、減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルシロキサン-1,3-ジイル)ネオラノシンAを得た。収量385mg。(收率90%)

融点: 149~151°C

**NMR δ ppm(CDCl<sub>3</sub>)**

1.1 (2H, イソプロピル)、2.3~2.6 (2H, 1H tot, H - 2')、4.49 (2H, s., H - 5')、5.39 (1H, d.d., H - 3')、5.72 (2H, s., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>Oと交換)、5.81 (2H, H - 1'およびH - 6')、7.75 (1H, s., H - 2)、8.36 (1H, s., H - 8)

UV: λ<sub>max</sub><sup>MeOH</sup> 262 nm.MS: 489(M<sup>+</sup>)、446, 354, 311, 212, 136, 135.元素分析([C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S<sub>12</sub>]<sub>1/2</sub>H<sub>2</sub>Oとして])

C%	H%	N%
55.75	7.87	14.09
55.38	8.08	14.04

(2) 前記方法で得られた化合物278mgを沸騰テトラブチルアンモニウム200mgと共に無水テトラヒドロフラン3mlにとかし、室温で10分間煮拌した。減圧濃縮後、残留物をエタノールから再結して、2'-デオキシネオラノシンAを得た。収量115mg(收率82%)

融点: 231~234°C

元素分析([C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>として])

C%	H%	N%
53.43	5.25	28.04
53.43	5.30	28.33

TLC: Rf<sub>2</sub> = 0.17NMR: δ ppm(DMSO-d<sub>6</sub>)

2.2~2.4 (2H, m., H - 2')、4.15 (2H, やす br., H - 5')、4.8~5.0 (2H, t.+d.d., OH - 5'およびH - 3')、5.06 (1H, d., OH - 3')、5.64 (1H, m., H - 1')、5.75 (1H, J ≈ 0, H - 6')、7.17 (2H, やす br., NH<sub>2</sub>)、7.97 (1H, s., H - 2)、8.13 (1H, s., H - 8)

UV: λ<sub>max</sub><sup>H<sub>2</sub>O</sup> 262 nmMS: 247(M<sup>+</sup>) 229, 200, 186, 136, 135.CD: [θ] = 6.900 (252 nm, H<sub>2</sub>O)**実施例17****2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネオラノシンA・酢酸塩**

2'-(R)-アシド-2'-デオキシネオラノシンA 80mgを含水ピリジン(50ml)5mlにとかし、室温で硫化水素を通した。6時間で原料は消失したので2N-酢酸で中和して減圧濃縮した。エタノールを加えて減圧濃縮を2回くり返した後

残留物に水を加え、不溶物を戸別した。減圧下に濃縮乾固し、残留物をエタノールから再結晶して $2'-(R)-アミノ-2'-デオキシボプラノシンA$ 酢酸塩を得た。収量5.6mg(収率72%)

TLC :  $Rf_1 = 0.15$ ,  $Rf_2 = 0$

NMR  $\delta$ ppm(DMSO-d<sub>6</sub>)

2.5.0 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}^{\oplus}$ )、3.29 (3H, br.,  $\text{NH}_3^{\oplus}$ )、3.47 (1H, d.d., H-2')、4.14 (2H, s, H-5')、4.49 (1H, d., H-3')、4.85 (1H, br., OH-3'またはOH-5')、5.22 (1H, br., OH-5'またはOH-3')、5.48 (1H, d., H-1')、5.71 (1H,  $J \approx 0$ , H-6')、7.17 (2H, やすbr.,  $\text{NH}_2$ )、7.84 (1H, s, H-2)、8.12 (1H, s, H-8)

UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  262 nm.

MS : 262 ( $M^+$ ) 244, 216, 186, 136, 135.

CD :  $[\theta] = 10.000$  (252 nm,  $\text{H}_2\text{O}$ )

#### 実施例18

1.00mgと共にテトラヒドロフラン1mlにとかし、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を展開溶媒クロロホルム-メタノール(7:1)を用いるシリカゲル分取TLCにて $Rf_2 \approx 0.41$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(5:1)で抽出し、減圧濃縮した後、ジエチルエーテルで処理して粉末状の $N^6$ -ベンゾイル- $2'$ -デオキシボプラノシンAを得る。収量5.2mg

NMR :  $\delta$ ppm(DMSO-d<sub>6</sub>)

2.4 (2H, m., H-2')、4.18 (2H, やすbr., H-5')、4.9~5.0 (2H, t.t d.d., H-3'およびOH-5')、5.14 (1H, d., OH-3')、5.82 (2H, H-6'およびH-1')、7.5~7.7 (3H, m., フェニルプロトン)、8.0~8.1 (2H, m., フェニルプロトン)、8.33 (1H, s, H-2)、8.72 (1H, s, H-8)、11.12 (1H, br., NH)

MS : 351 ( $M^+$ )、350, 240, 136,

特開昭57-102889(16)

$N^6$ -ベンゾイル- $2'$ -デオキシボプラノシンA  
1) 実施例15の方法で得られた $2'$ -ヨード- $3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジニル)-N^6$ -ベンゾイルネプラノシンA 23.0mg、触媒盤のアツビス-イソブチロニトリルおよび水素化トリプチル錫0.089mlを無水ベンゼンにとかし1時間還流した。さらに水素化トリプチル錫0.10mlおよび触媒盤のアツビス-イソブチロニトリルを加え、1時間還流する。反応液を減圧下で濃縮してクロロホルム-エタノール(40:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると $N^6$ -ベンゾイル- $2'$ -デオキシ- $3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)$ ネプラノシンAを得る。

TLC :  $Rf_1 = 0.30$ ,  $Rf_4 = 0.40$

MS : 593 ( $M^+$ )、550, 354, 316, 311, 240, 105

2) 上記生成物を沸騰テトラブチルアンモニウム

#### 135.

#### 実施例19

$2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシボプラノシンA$

1)  $2'-O-(トリフルオロメタンスルホニル-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)$ ネプラノシンA 1.9gおよびチオ酢酸カリウム0.628gをヘキサメチルホスホルアミド20mlにとかし、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、析出した沈殿を戻し、水洗して再びクロロホルムにとかした。ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して粉末状の $2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)$ ネプラノシンAを得た。収量1.55g。

TLC :  $Rf_6 = 0.19$

NMR :  $\delta$ ppm(CDCl<sub>3</sub>)

1.1 (2.8 H, 1ソプロピル)、2.11 (3 H, s., -S-COOCH<sub>3</sub>)、4.38 (1 H, t., H = 3')、4.46 (2 H, やす br., H = 5')、5.38 (1 H, d.d., H = 2')、5.64 (2 H, やす br., NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O と交換)、5.75 (1 H, d.d., H = 1')、5.85 (1 H, J ≈ 0, H = 6')、7.59 (1 H, s., H = 2')、8.28 (1 H, s., H = 8)  
MS : 563 (M<sup>+</sup>)、520 (M<sup>+-</sup> 43)、488. 353, 136, 135.

2) 上記生成物 1.10 g を乾燥テトラヒドロフラン 2 mL に溶かし、沸化テトラブチルアンモニウム約 1.00 g を加え、室温で 5 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに浴かす。これをすばやく酢酸水で中和し、無開浴媒クロロホルム-メタノール (5 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC を行い R<sub>f2</sub> = 0.23 付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1 : 1) で抽出し、減圧乾固して粉末状の 2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシネプ

ニルジイミダゾール 1.20 g を 1, 2-ジクロロエタン 5 mL 中に加え、攪拌下 10 時間加熱還流する。TLC 上原科が少し残存するのが確認されたので、さらに N, N'-チオカルボニルジイミダゾール 1.0 g を加え、10 時間反応させる。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに浴かし、これに水を加えて振とうする。クロロホルム層をクットマン 1 P S ハーフ紙に通した後、減圧濃縮する。残渣を無開浴媒ベンゼン-酢酸エチル (1 : 2) を用いるシリカゲル (メルク社製、Art 7747) 分取 TLC により R<sub>f4</sub> = 0.35 付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1 : 1) で抽出し、減圧濃縮し、再度無開浴媒クロロホルム-メタノール (20 : 1) を用いるシリカゲル分取 TLC を行い、R<sub>f4</sub> = 0.35 付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1 : 1) で抽出し、減圧乾固して結晶を得る。酢酸エチルより再結晶して 2'-O-(イミダゾール-2-イルチオカルボニル)-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テ

特開昭57-102889(17)

ラシン A 5.5 mg (収率 8.8%) を得る。

TLC : R<sub>f2</sub> = 0.23UV : λ<sub>max</sub><sup>H<sub>2</sub>O</sup> 262 nmCD : (θ) -42000 (262 nm, H<sub>2</sub>O)NMR (FX-200-FT, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ<sub>ppm</sub><sup>TMS</sup>

2.10 (3 H, s., アセチルチオ)、4.12 (1 H, d.d., H = 2')、4.16 (2 H, やす broad, H = 5')、4.91 (2 H, m., OH - 3' 又は OH - 5' より H = 3', D<sub>2</sub>O 添加で 1 H, d. に変る)、5.61 (2 H, m., OH - 3' 又は OH - 5' より H = 1', D<sub>2</sub>O 添加で 1 H, d. に変る)、5.80 (1 H, J ≈ 0, H = 6')、7.17 (2 H, やす broad, NH<sub>2</sub>-6, D<sub>2</sub>O 添加で消失)、7.86 (1 H, s., H = 2')、8.08 (1 H, s., H = 8)

## 実施例 20

2'-デオキシネプラノシン A

1) 3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル) ネプラノシン A 2.80 mg より N, N'-チオカルボ

トライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル) ネプラノシン A 2.20 mg (収率 6.5%) を得る。

融点: 155 ~ 160 °C

TLC : R<sub>f4</sub> = 0.35, R<sub>f6</sub> = 0.08NMR (FX-200-FT, CDCl<sub>3</sub>) : δ<sub>ppm</sub><sup>TMS</sup>

1.1 (2.8 H, テメイソプロピル)、4.57 (2 H, やす broad, H = 5')、5.64 (3 H, m., NH<sub>2</sub>-6 + H = 3', D<sub>2</sub>O 添加で 1 H, d. に変る)、5.88 (2 H, m., H = 2', H = 1')、6.04 (1 H, J ≈ 0, H = 6')、7.03 (1 H, s., イミダゾール H = 4)、7.72 (1 H, s., イミダゾール H = 5)、7.84 (1 H, s., H = 2')、8.33 (1 H, s., H = 8)、8.40 (1 H, s., イミダゾール H = 2')

MS : 615 (M<sup>+</sup>)、572 (M<sup>+-</sup> 43)、488. 487, 462, 444, 327, 285, 136, 135

2) 上記生成物 1.20 g を乾燥トルエン 2 mL に加

特開昭57-102889(18)

え、これに水素化トリプチル鉱 $57\text{ }\mu\text{l}$  (1.1倍M)：触媒量のアビス-イソブチルニトリルを加えアルゴンガス気流下 $110^{\circ}\text{C}$ で20時間搅拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出する。抽出液を水洗し、ワットマン1P6に通した後、減圧濃縮する。残渣を展開溶媒ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲル分取TLCにより $Rf_3 = 0.41$ 付近のペンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾固する。残渣をエタノールから結晶化して $3',5'-0-$ (1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシネオラノシン $\Delta 58\text{ }\mu\text{l}$  (收率61%)を得る。

TLC :  $Rf_3 = 0.41$  ,  $Rf_6 = 0.10$

本品はNMRおよびMassの機器分析により実施例の $3',5'-0-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシネオラノシン\Delta 58\text{ }\mu\text{l}$ と一致した。

代理人 三宅正夫他1名